

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 57-106638

(43)Date of publication of application : 02.07.1982

(51)Int.Cl.

C07C 57/03
A61K 31/19
A61K 31/22
C07C 69/587
C07C103/133
C07C103/58

(21)Application number : 55-182115

(71)Applicant : EISAI CO LTD

(22)Date of filing : 24.12.1980

(72)Inventor : YAMATSU ISAO

INAI YUICHI

ABE SHINYA

SUZUKI TAKESHI

SUZUKI YOSHIKAZU

TAGAYA OSAMU

SUZUKI KOICHI

ABE KOICHI

YAMADA KOJI

(54) CONJUGATED POLYPRENYLCARBOXYLIC ACID AND ITS DERIVATIVE

(57)Abstract:

NEW MATERIAL: A conjugated polyprenylcarboxylic acid shown by the formula I (n and m are 0 or 2, n+m is 1 or 2; A is a group shown by the formula II, III, etc.; R is hydroxyl, lower alkoxy, group shown by the formula IV; R₁ and R₂ are H, lower alkyl, aryl; with the proviso that when A is group shown by the formula II, n=1, and m=0, R is group shown by the formula IV) and its derivative.

EXAMPLE: 3,7,11,15,19-Pentamethyl-2,4,6,10,14,18-eicosahexaenoic acid.

USE: A carcinostatic agent. Not causing hypervitaminosis A, having low other toxicity, and high stability. Useful for remedying skin diseases accompanied by keratinization of ane, psoriasis, inflammatory and allergic skin diseases.

PROCESS: A compound shown by the formula V is reacted with a Wittig reagent derived from a compound shown by the formula X-CH₂-CO₂R₃ (X is halogen; R₃ is lower alkyl), to give a compound shown by the formula IV of the compound shown by the formula I.



II



III



IV



V



VI

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than
the examiner's decision of rejection or
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑫ 特 許 公 報 (B 2)

昭63-34855

⑬ Int. Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号	⑭ 公告 昭和63年(1988)7月12日
C 07 C		6692-4H	
57/03		6640-4H	
69/587		Z-8519-4H	
103/133		A-7419-4H	
103/58		7330-4C	
// A 61 K	ADU	7330-4C	
31/19	ADU		
31/22			発明の数 1 (全9頁)

⑮ 発明の名称 共役ポリプレニルカルボン酸およびその誘導体

⑯ 特 願 昭55-182115

⑰ 公 開 昭57-106638

⑱ 出 願 昭55(1980)12月24日

⑲ 昭57(1982)7月2日

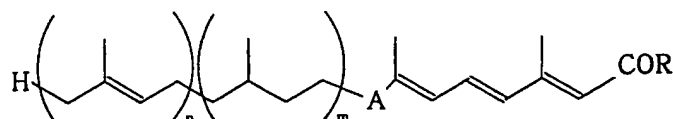
⑳ 発 明 者	山 津 功	埼玉県川口市上青木町1-14-39-509
㉑ 発 明 者	稲 井 裕 一	東京都板橋区蓮根3-11-25-702 東久蓮根ハイッ
㉒ 発 明 者	阿 部 信 也	東京都練馬区中村3-2-5
㉓ 発 明 者	鈴 木 越	千葉県我孫子市若松144-10
㉔ 発 明 者	鈴 木 芳 和	愛知県一宮市浅井町河田字桜の里6
㉕ 発 明 者	多 賀 谷 修	岐阜県岐阜市加野1648-13
㉖ 発 明 者	鈴 木 紘 一	岐阜県各務原市尾崎北町1-59
㉗ 発 明 者	阿 部 皓 一	東京都府中市四谷3-52-7
㉘ 発 明 者	山 田 浩 司	東京都板橋区常盤台1-21-17
㉙ 出 願 人	エーザイ株式会社	東京都文京区小石川4丁目6番10号
審 査 官	橋 岡 時 生	

1

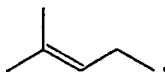
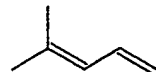
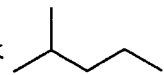
2

⑳ 特許請求の範囲

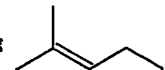
1 一般式



〔nおよびmは0, 1または2、n+mは1ま

たは2、Aは  , または  , Rは水酸基、低級アルコキシ基または $-\text{N} \begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$ (R₁およびR₂は水素原子、

低級アルキル基またはアリール基を示す。)を示

す。但し、Aが  , n=1およびm=0のときはRは $-\text{N} \begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$ である。)で表わされ

10 る共役ポリプレニルカルボン酸およびその誘導体。

2 3, 7, 11, 15, 19-ペンタメチルー2, 4, 6, 10, 14, 18-エイコサヘキサエン酸である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

15 3 3, 7, 11, 15-テトラメチルー2, 4, 6, 8, 10, 14-ヘキサデカヘキサエン酸である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

4 3, 7, 11, 15-テトラメチルー2, 4, 6, 14-ヘキサデカテトラエン酸である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

3

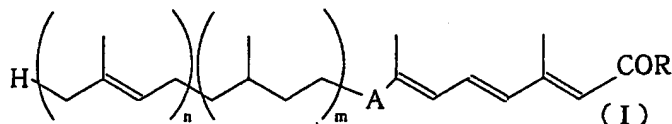
4

5 N-エチル-3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸アミドである特許請求の範囲第1項記載の化合物。

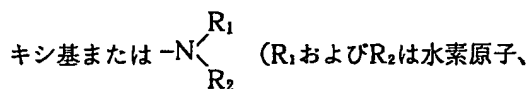
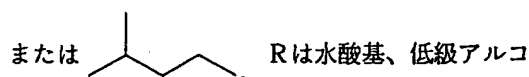
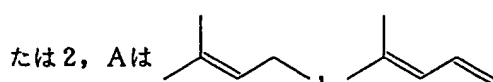
*11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸アミドである特許請求の範囲第1項記載の化合物。

発明の詳細な説明

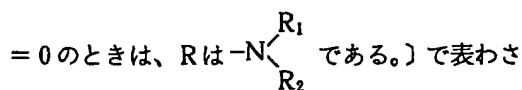
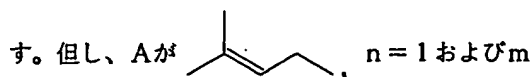
6 N-P-ハイドロキシフェニル-3, 7,* 5 本発明は次の一般式



[nおよびmは0, 1または2, n+mは1ま



低級アルキル基またはアリール基を示す。)を示



れる新規な共役ポリプレニルカルボン酸およびその誘導体に関するものである。

上記一般式中のRの低級アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、i-プロポキシ基、n-プロポキシ基、t-ブトキシ基、n-ブトキシ基などがあげられる。また、R₁およびR₂の低級アルキル基としてはメチル基、エチル基、*

*i-プロピル基、n-プロピル基、t-ブチル基、n-ブチル基など、アリール基としてはフェニル基およびその水酸基、低級アルキル基、ハロゲン原子などによる置換体があげられる。一般式

15 (I)のRが水酸基の場合、ナトリウム塩、カリウム塩などの塩を形成していてもよい。

本発明化合物は抗癌作用を有する。

エチル-9-(2, 3, 6-トリメチル-4-メトキシフェニル)-3, 7-ジメチル-2, 4, 6, 8-ノナテトラエノエートなどのレチノ

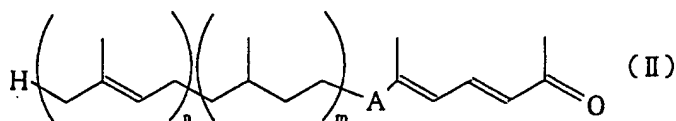
20 イドが抗癌作用を有することは、ボラグ (W. Bollag) 等の〔ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・キャンサー (Europ. J. Cancer) 第10巻第731頁 (1974)〕などに記載されている。しかし上記

25 レチノイドは毒性が強く、投与によるビタミンA過剰症をひきおこすという点に問題がある。本発明化合物は、ビタミンA過剰症の問題がなく、他の毒性も低く、抗癌剤として優れた化合物である。

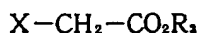
30 本発明化合物は次に示す方法により合成することができる。

方法 A

イ 一般式



〔式中、n, mおよびAは前記に同じ。〕で 40 表わされる化合物と一般式

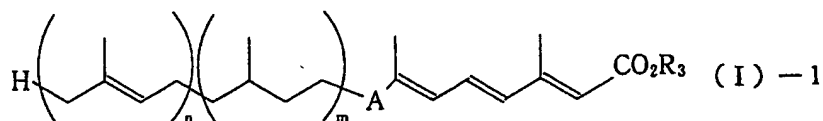


(III)

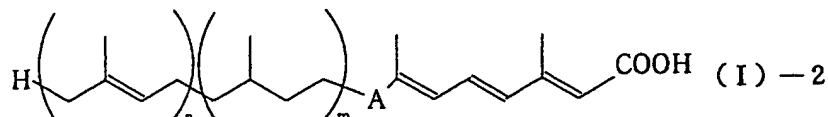
〔式中、Xはハロゲン原子、R₃は低級アルキル基を示す。〕で表わされる化合物から導かれるウイテツヒ試薬を反応させて一般式

5

6



〔式中、 n , m , A , R_3 は前記に同じ。〕で *ロ 必要により一般式 (I) - 1 の化合物を加水
表わされる化合物を得； * 分解して一般式



〔式中、 n , m , A は前記に同じ。〕で表わ
される化合物を得ることができる。

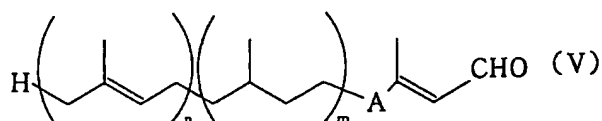
上記イ) の工程の一般式 (III) の化合物から導
かれるウイテツヒ試薬としては、一般式 (III) の
化合物にトリフェニルホスフィン、フェニルジアル
コキシホスフィン、トリアルキルホスファイト
などを反応させて得られる燐化合物があげられ
る。この試薬の調製およびこの試薬を用いたウイ
テツヒ反応は常法、例えば、ワッドワース
(Wadworth) 等の方法〔ジャーナル・オブ・
ジ・アメリカン・ケミカル・ソサイアティ (J.
Am.Chem.Soc.) 第83巻1733頁 (1961)〕、グリー*

※ンワールド (Greenwald) 等の方法〔ジャーナ
ル・オブ・ジ・オーガニック・ケミストリー (J.
Org.Chem.) 第28巻1128頁 (1963)〕、ホーナー
(Horner) 等の方法〔ベリヒテ (Ber.) 第95巻
581頁 (1962)〕などにより行なうことができる。

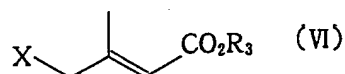
また、上記ロ) の工程において、加水分解は水
酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどカルボン酸
エステルの加水分解に通常用いられる塩基を用い
て行なうことができる。

方法 B

イ 一般式



〔式中、 n , m , A は前記に同じ。〕で表わ
される化合物と一般式



〔式中、 X , R_3 は前記と同じ。〕で表わされ
る化合物から導かれるウイテツヒ試薬を反応さ*

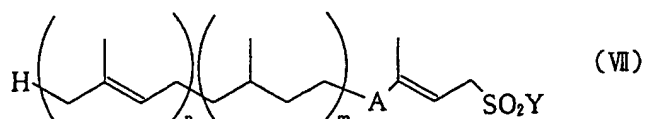
30* せて前記一般式 (I) - 1 の化合物を得；

ロ 必要により、一般式 (I) - 1 の化合物を塩
基の存在下に加水分解して前記一般式 (I) -
2 の化合物を得ることができる。

上記イ), ロ) の工程は方法Aのイ), ロ) の工
35 程と同様に行なうことができる。

方法 C

イ 一般式

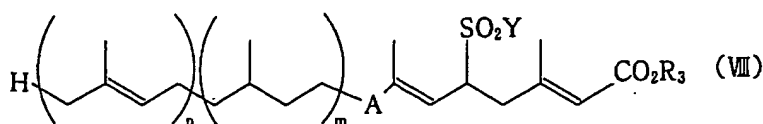


〔式中、 n , m , A は前記の意味、 Y は低級

アルキル基またはアリール基を示す。〕で表わ

される化合物と前記一般式 (VI) の化合物を反

応させて一般式

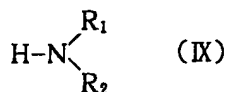


〔式中、 n , m , A , Y , R_3 は前記と同じ。〕で表わされる化合物を得；

ロ 一般式 (VII) の化合物を塩基の存在下に脱スルフィン酸および加水分解して前記一般式 (I) - 2 の化合物を得ることができる。

上記イ) の工程は塩基の存在下で行なう。塩基としては、 n -ブチルリチウム、フェニルリチウムなどがあげられる。反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどが用いられる。反応は、通常、室温以下で行なわれる。上記ロ) の工程は、前記方法Aのロ) の工程と同様に行なうことができる。

目的物がアミドの場合には、上記方法A, B, Cで得られた一般式 (I) - 2 のカルボン酸に一般式



〔式中、 R_1 および R_2 は前記と同じ〕で表わされる化合物を反応させてアミドを得ることができる。この反応はクロル炭酸エチルなどの縮合剤の存在下に行なうことが望ましい。

本発明の具体的化合物としては次の化合物があげられる。

3, 7, 11, 15, 19-ペンタメチル-2, 4, 6, 10, 14, 18-エイコサヘキサエン酸

3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 14-ヘキサデカトラエン酸

3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6-ヘキサデカトリエン酸

3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 8, 10, 14-ヘキサデカヘキサエン酸

3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10-ヘキサデカテトラエン酸

3, 7, 11, 15, 19-ペンタメチル-2, 4, 6, 8, 10, 14, 18-エイコサヘプタエン酸

3, 7, 11, 15, 19-ペンタメチル-2, 4, 6, 10, 18-エイコサペンタエン酸

3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6-ヘキサデカトリエン酸エチル

3, 7, 11, 15, 19-ペンタメチル-2, 4, 6, 10, 14, 18-エイコサヘキサエン酸エチル

3, 7, 11, 15, 19-ペンタメチル-2, 4, 6, 10, 14, 18-エイコサヘキサエン酸メチル

3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 8, 10, 14-ヘキサデカヘキサエン酸エチル

3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸アミド

N-(P-ヒドロキシフェニル)-3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸アミド

N-エチル-3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸アミド

25 N, N-ジメチル-3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸アミド

N-エチル-3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 8, 10, 14-ヘキサデカヘキサエン

30 酸アミド

N-エチル-3, 7, 11, 15, 19-ペンタメチル-2, 4, 6, 10, 14, 18-エイコサヘキサエン酸アミド

次に本発明化合物の薬理試験、毒性試験を示す。

薬理試験 (抗癌作用)

イ 実験方法

60日令のICRマウス (雌) の頸背部を剃髪 (5 cm²) する。7, 12-ジメチルベンゾ [2] -アントラセンをアセトンに溶解して75mg/100mlとし、これを60日令と75日令に0.2ml/マウス塗布した。さらにクロトンオイルをアセトンに溶解して250mg/100mlとし、これを0.2ml/マウス、週2回治療実験の開始まで塗布した。マウス一匹あ

たり3～7個(各直径3～8mm、総直径30～60mm)パピローマが発現した時点で治療実験を開始した。

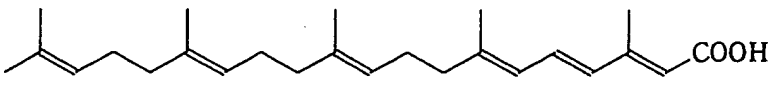
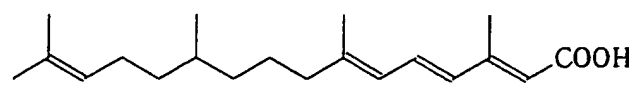
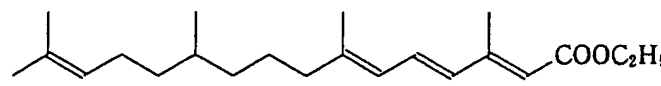
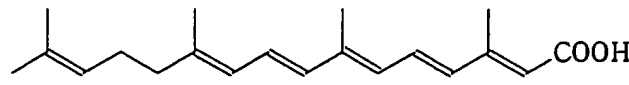
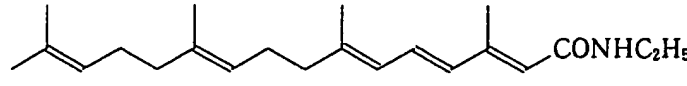
被験化合物を落花生油に溶解して20mg/mlに調製し、200mg/kg/日経口投与した。14日間に10*

*回(1回/日)投与し、14日目にパピローマの直径を測定し、各マウスにおける総直径を求めた。この14日目の総直径と投与前の総直径よりパピローマの増減率を求め、抗癌作用の指標とした。

ロ 結果

表

1

被 験 化 合 物	マウス 匹 数	パピローマ 増減率(%)
落 花 生 油 の み	3	+17.1
	5	-24.0
	4	-19.5
	4	-10.2
	5	-26.3
	5	-25.5

表に示すように、本発明化合物はパピローマに対し、有効である。

毒性試験

イ 実験方法

ICR系マウス(雌)各群6匹に被験化合物200mg/kg/日を14日間連続投与し、体重変化、死亡、その他を観察した。

ロ 被験化合物

前記表1の本発明化合物

ハ 実験結果

死亡例なし。体重減少は認められず、むしろ増加傾向を示している。脱毛、チアノーゼ、その他の副作用と考えられる症状は観察されなかった。40 体重減少、脱毛はビタミンA過剰症の指標として知られているが、上記結果より、本発明化合物にはビタミンA過剰症の問題はない。

以上の薬理試験および毒性試験の結果より、本

発明化合物は、安全性が高く、抗癌剤として有用な化合物といえる。本発明化合物は、癌および前癌症状の予防、治療の他、座瘡、乾癬などの角質化を伴う皮膚疾患、炎症性およびアレルギー性の皮膚疾患の治療に用いることができる。また、本発明化合物は炎症、変性あるいは異形成的变化による粘膜疾患の治療にも用いることができる。

35 次に実施例を示し、本発明を更に詳しく説明する。

実施例 1

3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 14-ヘキサデカテトラエン酸エチル
55%ナトリウムハイドライド(油性)2.5gをn-ヘキサン30mlに懸濁し、これにトリエチルホスホノアセテート13.6gを加えた。溶液を還流し、攪拌下に6, 10, 14-トリメチル-3, 5, 13-ペンタデカトリエン-2-オン10gを滴下し

11

た。30分後、反応液を氷水100ml中に注ぎ、ヘキサン200mlで抽出した。抽出液をメタノール-水(2:1)混合液50mlで2回洗浄後、濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、油状の目的物9.0gを得た。

元素分析値: $C_{22}H_{36}O_2$ として

	C	H
理論値(%)	79.46	10.92
実測値(%)	79.74	11.04

NMR(δ , $CDCl_3$): 0.87(3H, d, $J = 6$ Hz),

1.28(3H, t, $J = 7$ Hz), 1.0~1.6(7H), 1.61(3H, s), 1.69(3H, s), 1.85(3H, s), 1.9~2.4(4H), 2.34(3H, d, $J = 1$ Hz), 4.17(2H, q, $J = 7$ Hz), 5.10(1H, t, $J = 7$ Hz), 5.75(1H, bs), 5.95(1H, d, $J = 11$ Hz), 6.16(1H, d, $J = 15$ Hz), 6.86(1H, dd, $J = 15$ Hz, 11 Hz)

実施例 2

3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 14-ヘキサデカテトラエン酸

水酸化カリウム3.2gをイソプロピルアルコール20mlに溶解し、これに実施例1で得た3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 14-ヘキサデカテトラエン酸エチル8.0gを加え、50°Cで1時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、塩酸を加えて酸性とした後、エチルエーテル50mlで抽出した。抽出液を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して油状物質7.2gを得た。これをn-ヘキサン40mlに溶解し、-20°Cに冷却して結晶化した。目的物3.1gを白色結晶として得た。

融点: 60~62°C

元素分析値: $C_{20}H_{32}O_2$ として

	C	H
理論値(%)	78.89	10.59
実測値(%)	78.77	10.63

NMR(δ , $CDCl_3$): 0.87(3H, d, $J = 6$ Hz),

1.0~1.6(7H), 1.60(3H, s), 1.69(3H, s), 1.85(3H, s), 1.9~2.3(4H), 2.34(3H, d, $J = 1$ Hz), 5.10(1H, t, $J = 7$ Hz), 5.77(1H, bs), 5.97(1H, d, $J = 11$ Hz), 6.20(1H, d, $J = 15$ Hz), 6.91(1H,

12

dd, $J = 15$ Hz, 11 Hz), 9.6(1H, b)

実施例 3

3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 8, 10, 14-ヘキサデカヘキサエン酸

5 ナトリウムエトキシド30.3gとテトラヒドロフラン300mlの懸濁液にジエチル-3-エトキシカルボニル-2-メチル-2-プロペニルホスフォネイト118gを加えた。この溶液に、遮光、氷冷下、攪拌しながら3, 7, 11-トリメチル-2, 4, 6, 10-ドデカテトラエン-1-オール67gを加えた。1時間後、反応液を水1ℓ中に注ぎ、n-ヘキサン1ℓで抽出した。抽出液をメタノール-水(2:1)混合液100mlで2回洗浄した後、濃縮した。濃縮物99gのうち21gをとり、これを遮光下に、水酸化カリウム8.2gとイソプロピルアルコール80mlの還流溶液に加えた。15分後、反応液を氷水300ml中に注ぎ、塩酸酸性とした後、エチルエーテル300mlで抽出した。抽出液を水100mlで3回洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をn-ヘキサン200mlに溶解し、-20°Cに冷却して結晶化した。目的物9.8gを淡黄色結晶として得た。

元素分析値: $C_{20}H_{32}O_2$ として

	C	H
理論値(%)	79.95	9.39
実測値(%)	80.22	9.47

NMR(δ , $CDCl_3$): 1.63(3H, s), 1.69(3H, s), 1.84(3H, s), 1.99(3H, s), 2.0~2.3(4H), 2.36(3H, s), 5.15(1H, m), 5.6~7.2(7H, m), 10.4(1H, b)

実施例 4

3, 7, 11, 15, 19-ペンタメチル-2, 4, 6, 10, 14, 18-エイコサヘキサエン酸

35 1-パラトリールスルホニル-3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエン12gをテトラヒドロフラン100mlに溶解し、-50°Cに冷却した。この溶液に15%n-ブチルリチウム/n-ヘキサン溶液18.5mlを、窒素気流中、攪拌下、-50°Cを保ちながら滴下した。次いで、3-メチル-4-ブロム-2-ブテン酸エチル5.7gのテトラヒドロフラン溶液300mlを滴下した。30分後、10%塩化アンモニウム水溶液100mlを加え、室温に戻してn-ヘキサン200mlで

2回抽出した。n-ヘキサン層を水100mlで3回洗淨し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、3, 7, 11, 15, 19-ペンタメチル-5-パラトリールスルホニル-2, 6, 10, 14, 18-エイコサペンタエン酸エチル14gを得た。

水酸化カリウム4.1gをイソプロピルアルコール50mlに溶解し、これに上記3, 7, 11, 15, 19-ペンタメチル-5-パラトリールスルホニル-2, 6, 10, 14, 18-エイコサペンタエン酸エチル12gを加え、50°Cで3時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、塩酸酸性とした後、エチルエーテル100mlで抽出した。抽出液を水で洗淨し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、油状物質8.5gを得た。これをn-ヘキサン40mlに溶解し、-20°Cに冷却して結晶化した。目的物2.3gを

融点: 45.5~46.5°C

元素分析値: $C_{25}H_{38}O_2$ として

	C	H
理論値(%)	81.03	10.34
実測値(%)	80.89	10.52

NMR(δ , $CDCl_3$): 1.60(9H, s), 1.68(3H, s),

1.86(3H, s), 1.9~2.3(12H), 2.33(3H, s), 5.09(3H, b), 5.76(1H, bs), 5.96(1H, d, J=10Hz), 6.18(1H, d, J=15Hz), 6.89(1H, dd, J=15Hz, 10Hz), 10.2(1H, b)

実施例 5

3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6-ヘキサデカトリエン酸エチル

実施例 1と同様にして油状の目的を得た。

元素分析値: $C_{22}H_{34}O_2$ として

	C	H
理論値(%)	78.98	11.45
実測値(%)	79.16	11.56

NMR(δ , $CDCl_3$): 0.87(9H, d, J=7 Hz),

1.27(3H, t, J=7 Hz), 0.9~1.6(12H), 1.84(3H, s), 2.08(2H, t, J=7 Hz), 2.34(3H, s), 4.16(2H, q, J=7 Hz), 5.74(1H, bs), 5.95(1H, d, J=11 Hz), 6.16(1H, d, J=15 Hz), 6.85(1H, dd, J=15 Hz, 11 Hz)

実施例 6

3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6-ヘキサデカトリエン酸

実施例 2と同様にして、実施例 5の化合物を加

5 水分解し、目的化合物を白色結晶として得た。

元素分析値: $C_{20}H_{34}O_2$ として

	C	H
理論値(%)	78.38	11.18
実測値(%)	78.35	11.21

NMR(δ , $CDCl_3$): 0.87(9H, d, J=7 Hz),

0.9~1.6(12H), 1.84(3H, s), 2.09(2H, t, J=7 Hz), 2.35(3H, s), 5.76(1H, bs), 5.96(1H, d, J=11 Hz), 6.19(1H, d, J=15 Hz), 6.90(1H, dd, J=15 Hz, 11 Hz), 11.5(1H, b)

融点: 84.5~85.5°C

実施例 7

3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸アミド

20 55%ナトリウムハイドライド(油性)5.0gとn-ヘキサン60mlの懸濁液にトリエチルホスホンアセテート28.6gを加えた。この溶液を加熱還流し、攪拌下に6, 10, 14-トリメチルペンタデカ-3, 5, 9, 13-テトラエン-2-オン20gを滴下した。30分後、反応液を氷水200mlに注ぎ、ヘキサン500mlを加えて抽出した。n-ヘキサン層をメタノール 水(2:1)混合液100mlで2回洗淨した後、濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸エチルエステル18gを得た。

35 水酸化カリウム3.9gをイソプロピルアルコール30mlに溶解し、これに上記の3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸エチルエステル10gを加え、50°Cで1時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、塩酸にて酸性とした後、エチルエーテル100mlで抽出した。エーテル層を水で洗淨し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して油状物質9.09gを得た。これをn-ヘキサン50mlに溶解し、-20°Cにて結晶化して、3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸4.0gを淡黄色針状結晶として得た。

15

この3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸3.0gをエチルエーテル20mlに溶解し、これにトリエチルアミン1gを加え、室温、攪拌下にクロル炭酸エチル1.1gを滴下した。10分後、この溶液にアンモニアガスを注入した。反応液を水10mlで3回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィーで精製した後、アセトン-n-ヘキサン(1:2)混合溶媒で結晶化し、目的物1.7gを淡黄色結晶として得た。

融点: 63~65°C

元素分析値: $C_{20}H_{31}NO$ として

	C	H	N
理論値(%)	79.67	10.37	4.65
実測値(%)	79.48	10.59	4.73

NMR(δ , $CDCl_3$): 1.60(6H, s), 1.68(3H, s),

1.84(3H, d, $J = 1$ Hz), 1.9~2.3(8H), 2.33(3H, d, $J = 1$ Hz), 5.08(2H, m), 5.70(1H, bs), 5.4~6.1(2H, b), 5.95(1H, d, $J = 11$ Hz), 6.15(1H, d, $J = 15$ Hz), 6.82(1H, dd, $J = 15$ Hz, 11 Hz)

実施例 8

N-(P-ヒドロキシフェニル)-3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸アミド

3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸3gをテトラヒドロフラン30mlに溶解し、これにトリエチルアミン1gを加え、室温、攪拌下、クロル炭酸エチル1.1gを滴下した。10分後、反応液を水100mlに注ぎ、n-ヘキサン100mlで抽出した。抽出液を水50mlで洗浄した後、溶媒を留去した。残去をテトラヒドロフラン30mlに溶解し、P-アミノフェノール1.1gを加え、室温にて30分間攪拌した。反応液にエチルエーテル200mlを加え、希塩酸50mlで2回、水50mlで2回洗浄した。エーテル層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をエタノールから結晶化し、目的物3.2gを淡黄色結晶として得た。

融点: 163~164°C

元素分析値: $C_{26}H_{35}NO_2$ として

C	H	N
---	---	---

16

理論値(%) 79.34 8.96 3.56

実測値(%) 79.61 8.78 3.62

NMR(δ , $CDCl_3$): 1.61(6H, s), 1.68(3H, s),

1.85(3H, s), 1.9~2.3(8H), 2, 38(3H, s), 5.09(2H, m), 5.76(1H, bs), 5.96(1H, d, $J = 11$ Hz), 6.15(1H, d, $J = 15$ Hz), 6.42(1H, b), 6.74(2H, d, $J = 8$ Hz), 6.82(1H, d, $J = 15$ Hz, 11 Hz), 7.22(1H, bs), 7.32(2H, d, $J = 8$ Hz)

実施例 9

N-エチル-3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸アミド

実施例8と同様にして、3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸とエチルアミンを反応させて、油状の目的物を得た。

元素分析値: $C_{22}H_{33}NO$ として

	C	H	N
理論値(%)	80.19	10.71	4.25
実測値(%)	80.44	10.79	4.38

NMR(δ , $CDCl_3$): 1.15(3H, t, $J = 7$ Hz),

1.60(6H, s), 1.67(3H, s), 1.83(3H, s), 1.9~2.3(8H), 2.33(3H, d, $J = 1$ Hz), 3.27(2H, qd, $J = 7$ Hz, 6 Hz), 5.10(2H, m), 5.65(1H, bs), 5.82(1H, t, $J = 6$ Hz), 5.94(1H, d, $J = 11$ Hz), 6.10(1H, d, $J = 15$ Hz), 6.77(1H, dd, $J = 15$ Hz, 11 Hz)

実施例 10

N, N-ジメチル-3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸アミド

実施例8と同様にして、3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸とジメチルアミンを反応させて、目的物を淡黄色結晶として得た。

融点: 39~39.5°C

元素分析値: $C_{22}H_{33}NO$ として

	C	H	N
理論値(%)	80.19	10.71	4.25
実測値(%)	80.26	10.83	4.32

17

NMR(δ , CDCl_3): 1.60(6H, s), 1.68(3H, s),
1.76(3H, s), 2.09(3H, d, $J = 1 \text{ Hz}$),
1.9 ~ 2.3(8H), 3.00(3H, s), 3.01(3H,

18

s), 5.10(2H, m), 5.93(1H, bs), 5.94
(1H, d, $J = 10 \text{ Hz}$), 6.18(1H, d, $J =$
15Hz), 6.68(1H, dd, $J = 15 \text{ Hz}, 10 \text{ Hz}$)